

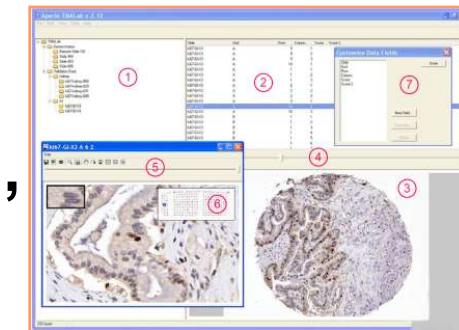
Tissue Banks as Research Platforms - A playground for virtual microscopy?



**S. Macher-Göppinger, E. Herpel,
P. Schirmacher**

Institute of Pathology
Tissue Bank of the NCT

University of Heidelberg & DKFZ Heidelberg



Tissue banks - Resource and Technology Research Platforms

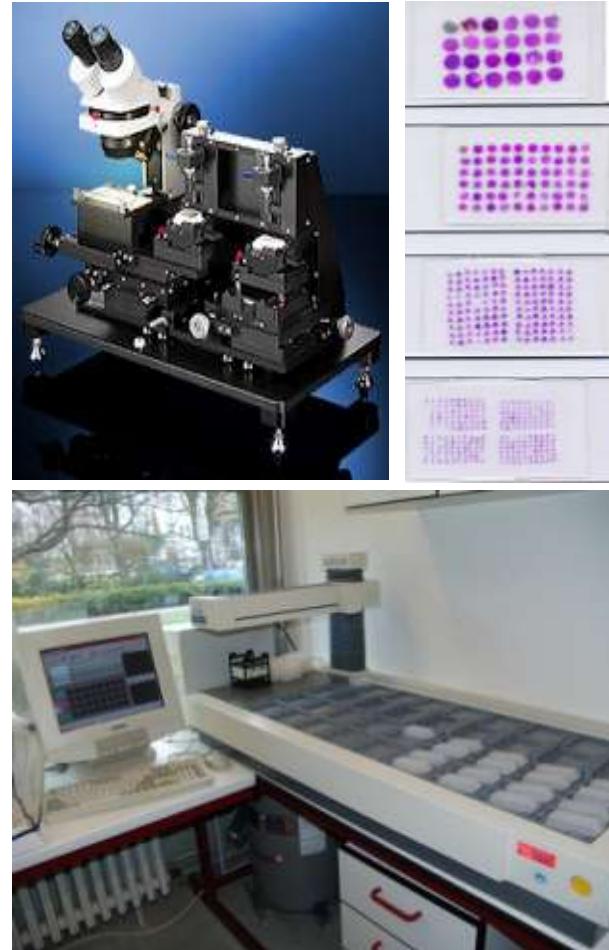
- Collection, storage, and distribution of tissues under standardized conditions
- **Composition of project related tissue collectives; link to clinical, histological, and follow-up data**
- **Specific derivatives**
- **Technology platform**
- **Project management**
- **Quality management**

Structural measures of NCT tissue bank

- Business order; standardized reviews (2005)
- Sustainability: section of NCT; basic budget (2005)
- Standard Operating Procedures (2006)
- Quality management; accreditation (2006-9)
- Complete legal/ethical framework (2005)
 - Comprehensive ethical vote
 - Standardized and comprehensive informed consent
 - Arrangements with funding organisations

Central Laboratory Tissue Bank

- Paraffin- and Frozen Sections
- H&E- and Special Stains
- Multi-Tissue-Arrays
- Immunohistology
- Registration und Handling of Frozen Tissues
- Paraffin Tissue Collectives
- Reference and Training



Multi-Tissue Arrays

- Breast (5x; n>500)
- Lung (3x; n>300)
- SCC Skin (n=176)
- HCC (n=230)
- RCC (n=932)
- Thymoma (n=112)
- Malignant Lymphoma (n=20)
- Colon Cancer (n=337)
- Colon Cancer (DACHS; n=1400)
- Colon Adenoma (n=54)
- Bladder Cancer (n=130)
- Pan-normal (n=120)
- Pan-Tumor (n=120)
- Pancreas (exocrine: n=400; endocrine: n=70))
- Small Bowel/Papilla (n=60)
- Prostate (n=275)
- Sarkoma (n=900, ongoing)

Standards

- Project related
- Linked with VM and IT
- Only Study Collectives
 - Clinical trials
 - Epidemiological Studies

Quality Management

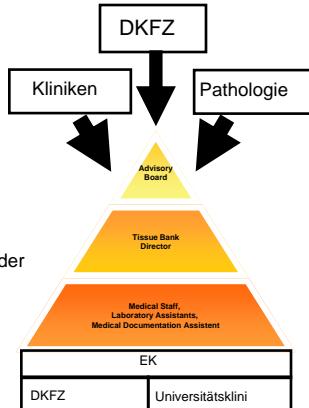
Structural

1. Structure
2. Regulations
3. Consent Forms
4. Reviews

1. Structure

- Non-profit
- Keine Gebühren (für Mitglieder)
- Funding durch NCT
- Ortsbezogen

Abb. 1: Organigramm der NCT-Gewebebank



2. Regulations

- Geschäftsordnung
- Ausformulierte und umgesetzte Standard Operating Procedures (SOPs)

3. Reviews

- Berichterstattung an Beirat der Gewebebank (2x/Jahr)
- Review durch NCT (jährlich)
- Externer Review (im Rahmen NCT-Begutachtung; alle 3 Jahre)
- Geplant: Akkreditierung

4. Consent Forms

- Ethisch-rechtliche Rahmenbedingungen
- Kompletter Review aller ethischen Belange durch Ethikkommission Heidelberg
- Standardisierter Patientenaufklärungsbogen
- Teil des Patientenaufnahmevertrages (zusätzlich)
- Kontrolle (stichpunkthaft) und Forschung über Patientenverfügung

Abb. 2: Standardisierte Patientenaufklärung

GSP

1. Tissue Quality
2. Project Management
3. Tracking

Tissue Quality

- SOPs für alle manuellen Prozeduren
- Gewebeausgangskontrolle und -beurteilung
- Übergabeprotokoll mit Gewebedaten
- Interne Projektdokumentation

Das Bild zeigt ein Dokument mit dem Titel "Übergabe-Protokoll". Das Dokument besteht aus einer Tabelle mit mehreren Spalten: "ART", "GEWEEBE", "TEIL", "TYP", "TITEL", "STANZA", "DOKUMENTATION". Die Tabelle enthält zahlreiche Zeilen mit Daten, die auf Gewebeausgangskontrolle und -beurteilung sowie Übergabeprotokoll hindeuten.

Abb. 3: Übergabe-Protokoll

Project Management

- Standardisierter Projektantrag (Initiation)
- Projektreview durch Gewebebank (Machbarkeit, Ressourcenschönung, Projektbetreuung)
- Projektreview durch Board (bei ‚Fremdnutzung‘, Konfliktfällen)

Das Bild zeigt einen standardisierten Projektantrag (Initiation) mit einem blauen Logo im oberen linken Bereich. Das Formular ist in verschiedene Abschnitte unterteilt, die verschiedene Informationen enthalten.

Abb. 4: Standardisierter Projektantrag

Das Bild zeigt denselben standardisierten Projektantrag wie oben, jedoch in einem gefüllten Zustand. Verschiedene Felder sind mit blauer Farbe markiert, was auf bestimmte Angaben oder Signaturstellen hinweist.

Tracking

- Automatischer Recall nach 90 und 180 Tagen (Qualität; Gewebebenutzung) mit Dokumentation
- Forschung und Publikationen (geplant) über Projektergebnisse

Material Transfer

 **NCT** | NATIONALES ZENTRUM
FÜR TUMOREXTRAKTIONEN
HEIDELBERG

NCT-Nr.	GEWEBE	TUMOR VITAL (%)	TUMOR NEKROSE (%)	TUMOR STROMA (%)	DIAGNOSE/ LOKALISATION/ ANMERKUNG
TUMOR					
1 216	PLECA	50	/	50	Diff. Tumorzellen, gering-vervorinntet, reichlich Plattenepithelkernrome (Hyperchromie, Endothelioid)
2 266	PLECA	70	/	30	Histologisch: zytologisch Carcinoma des Zungengrundes mit interstitiellem Typ Lymphozyten mit mesothelialen Carcinomatosebildung
3 288	PLECA	70	10	20	Mittel-graß-differenziert verringerten Plattenepithelkernrome (Endothelioid)
4 300	PLECA	70	10	20	gering differenziertes Plattenepithelkarzinom (Tubakarzin)
5 303	PLECA	60	10	30	gering- und verringert differenziertes Plattenepithelkarzinom (Tubakarzin)
6 329	PLECA	80	50	10	Manifestation eines niedrig-differenzierten Plattenepithelkarzinom (Tubakarzin)
7 341	PLECA	30	30	40	Mittel-differenziert verringerten Plattenepithelkarzinom (Endothelioid)
8 351	PLECA	40	10	10	Mittel-differenziertes nicht-verringertes Plattenepithelkarzinom mit tubulären oder Hyperplastische Anmerkung: entzündliche Lösungsgänge, gering-differenziert, kein vermehrtes ca. 2-3x vermehrtes Plattenepithelkarzinom (Tubakarzin)
9 386	PLECA	60	5	35	Mäßig-differenziert, gering-vervorinntet Plattenepithelkarzinom (Tubakarzin)
10 420	PLECA	80	10	10	Plattenepithelkarzinom der nasalen Kieferhöhle
11 481	PLECA	40	10	50	Anmerkung: Entzündung
12 548	PLECA	70	10	20	Alte Karzinose, mittig-differenziertes und verringertes Plattenepithelkarzinom (Müllerkarzinose und Zungenkarzinose)
13 562	PLECA	60	/	40	verringertes Plattenepithelkarzinom des Zungengrundes kryptogentlich (Larynx)
14 603	PLECA	90	/	10	gering-differenziertes, isolable Plattenepithelkarzinom (Kryptogrund)
15 680	PLECA	50	10	30	gering-differenzierte Plattenepithelkarzinom (Larynx)
16 726	PLECA	40	10	50	gering-vervorinntes Plattenepithelkarzinom (Zungengrund)

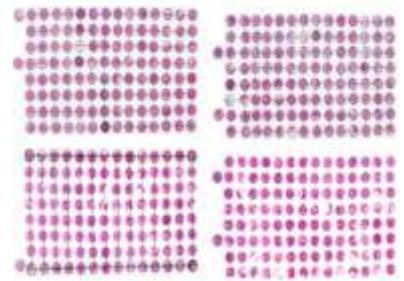
 
dkfz. Deutsches Krebsforschungszentrum

 
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

 
BMBF Bundesministerium für Bildung und Forschung

Status NCT tissue bank

- Projects: 311 (1/2009)
- Completed projects: 307/311 (>98%)
- Multi-Tissue-Arrays: 30 (2)
- Frozen tissues: >10.000 (increasing; 2/3 retrospective)
- Access paraffin archive (>500.000)
- Service for large national/international trials (EPIC, DACHS)
- Positive 3y international review (2008)
- Accreditation (2009)



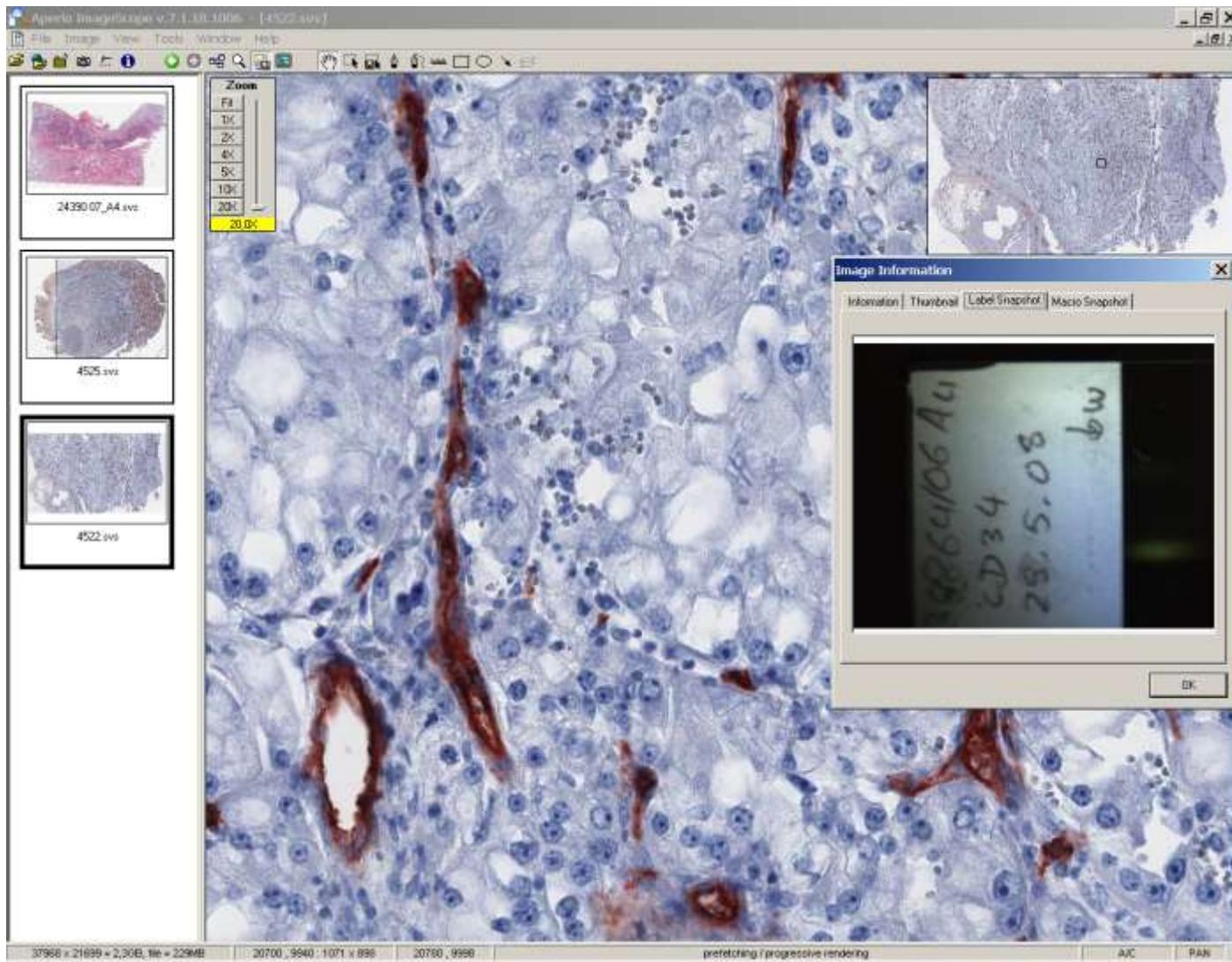
Virtual microscopy in Tissue Banking

- Documentation
 - Reference Slides
- Slide/Multi-Tissue-Arrays analyses
 - Data acquisition and storage
 - Data banks and correlative analysis/bioinformatics
- Project management/Core function
 - Management of decentral projects
 - Contributions to international projects

Why digitalize tissue bank reference slides / TMAs?

- Avoid quality loss
- Potential to copy
- Save resources (no repetitive sections)
- Independence from microscope access and slide location
- Simultaneous analyses
- Easy generation of figures (publications)

Slide information storage



Why annotate digitalized TMAs?

- Easy dot location
- Minimize evaluation mistakes
- Mark-ups
- Automated evaluation

Digital data acquisition and analysis

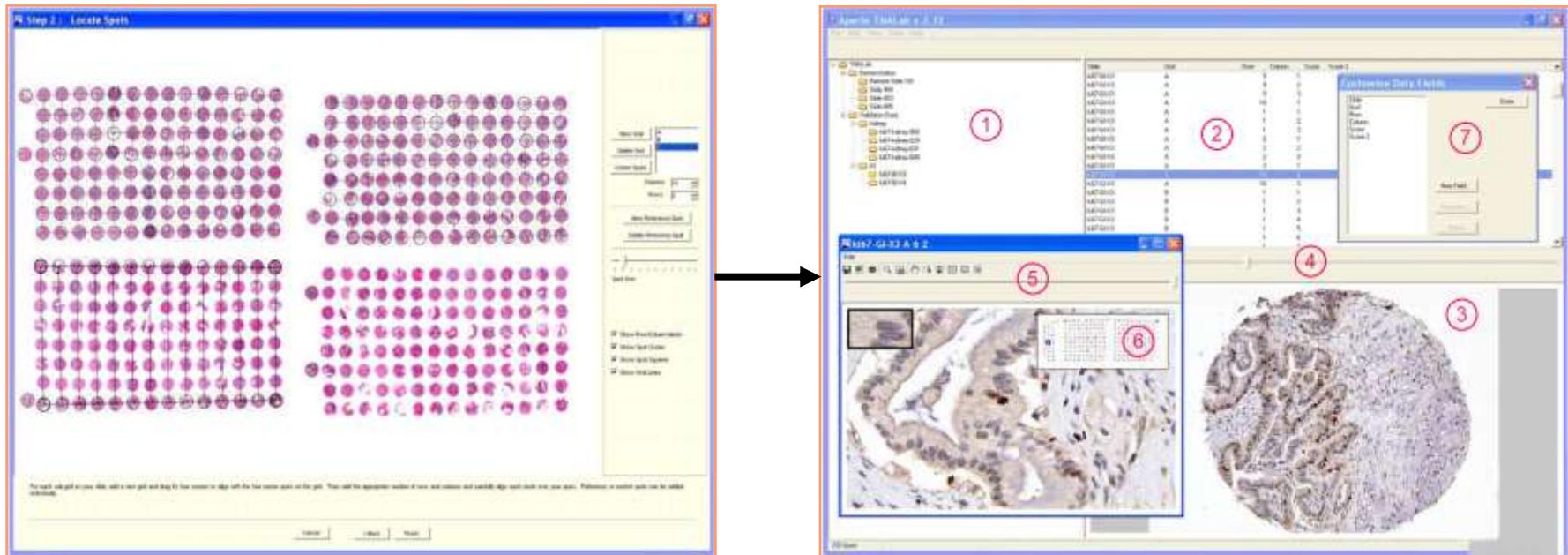
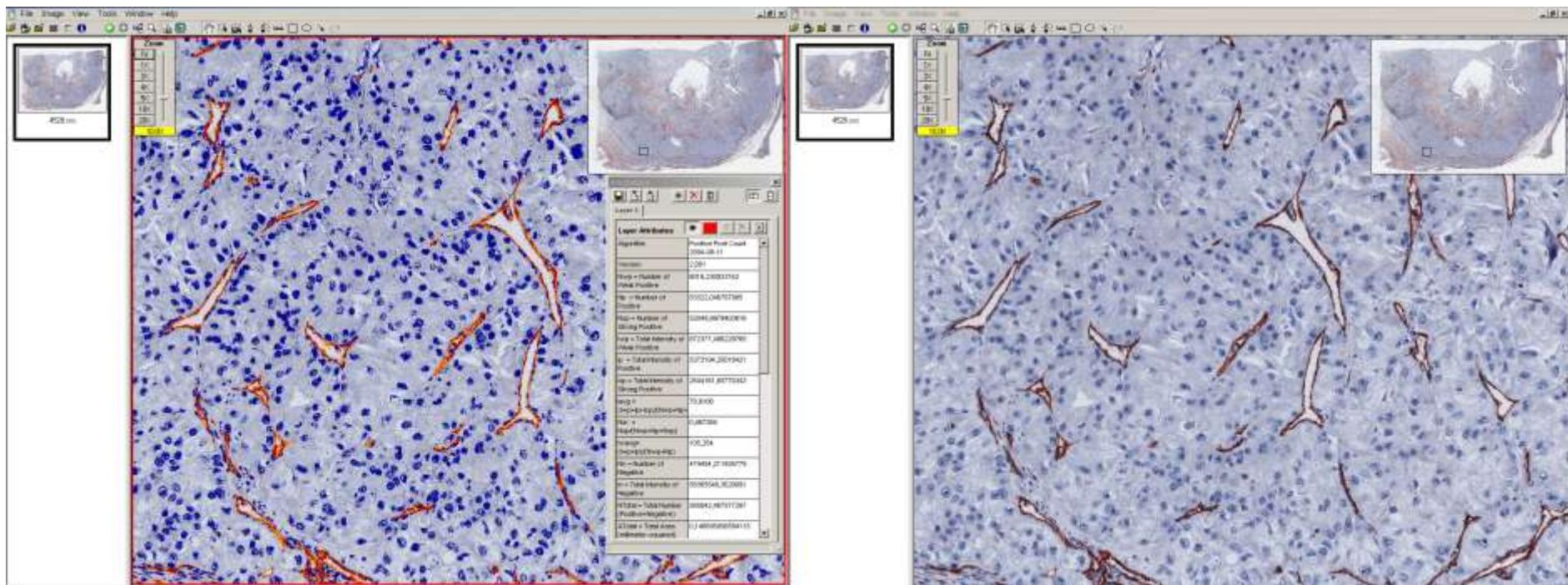
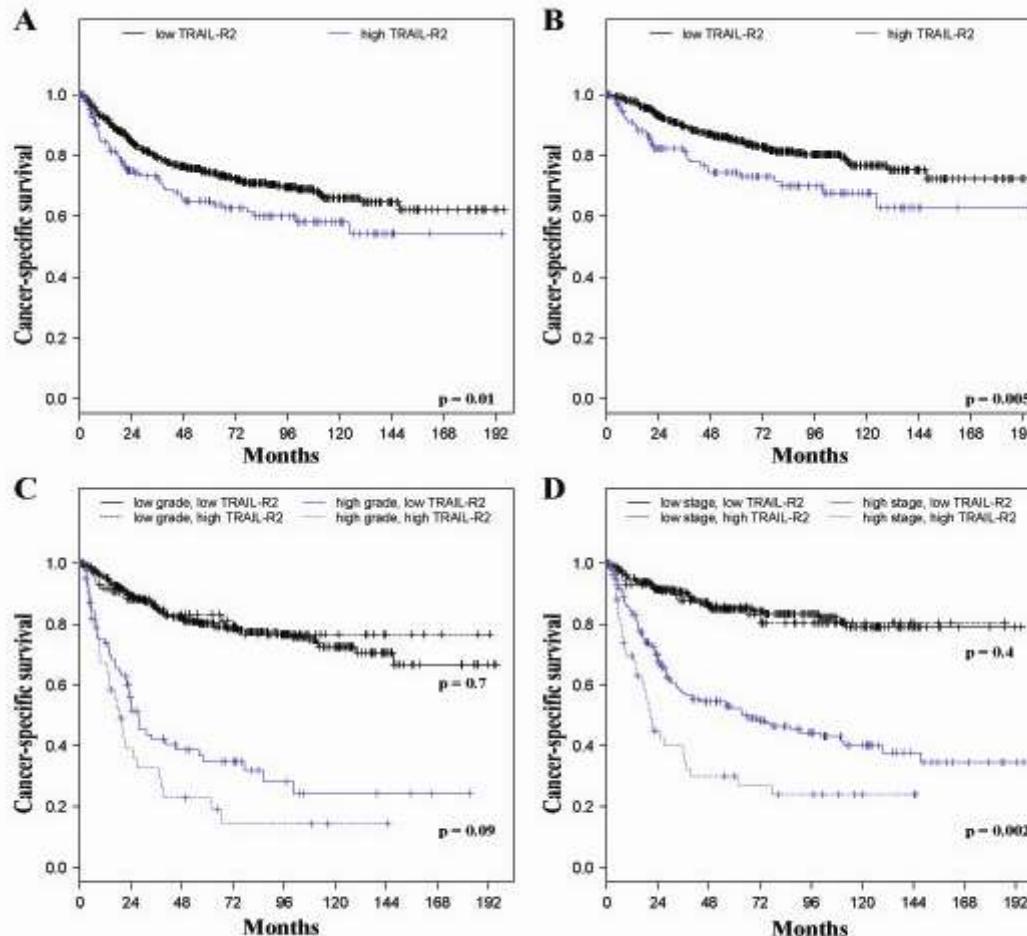


Image analysis



Macher-Goeppinger et al., Neoplasia 10 (2008) 1049-56

Correlative Data Analyses



Why generate central TMA databases?

- Improved data assembly
- Facilitates data archiving and transfer
- Facilitates statistical analyses and bioinformatics
- Supports decentral consortial projects

TMA-Core

Partner 1

Partner 2

Partner 3

Partner 4

Tissue Bank

- Evaluation, selection
- TMA fabrication, evaluation, annotation
- Sectioning

Partner 1

Partner 2

Partner 3

Partner 4

Collection

Mailing

Mailing

Incubation

Analysis

Mailing

Tissue Bank

- Scanning, annotation
- Digital image analysis
- Data storage (stats)

Partner 1

Partner 2

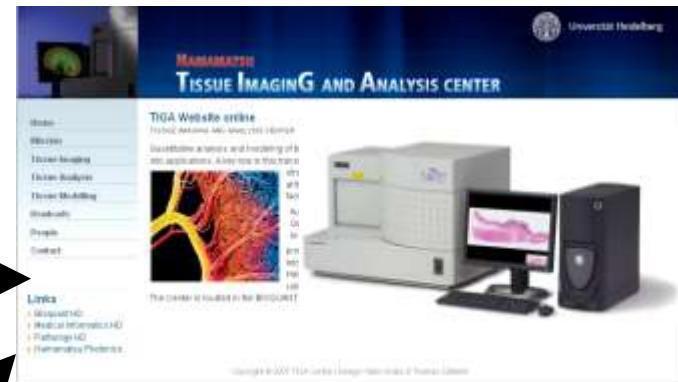
Partner 3

Partner 4

Decentral
Analyses



TMA-VM; Digital Image Analysis (Pathology)



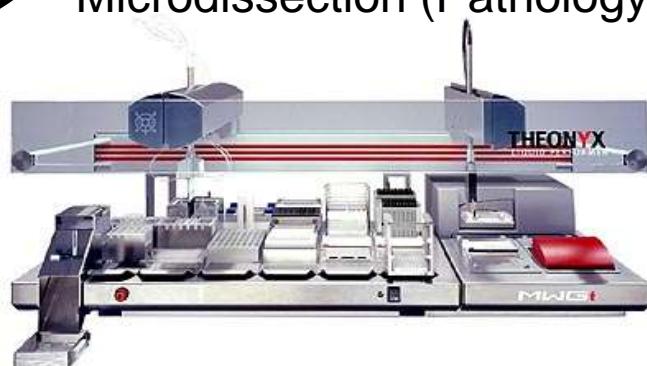
Tech Development/ Quantitative Marker-Analyses (TIGA)

Tissue bank

Bioinformatics

iBioS Intelligent Bioinformatics Systems

Paraffin-Proiling, Laser-Microdissection (Pathology)



Conclusions

- VM is the ideal measure for slide reference in a tissue bank core
- VM is the ideal basis for digitalizing TMAs with subsequent annotation, image analysis, database generation, and subsequent statistical analyses and bioinformatics
- VM is an ideal measure to support decentral tissue based consortial projects
- VM may be a relevant mean to provide open access to primary tissue data and supplementary information in publications

Contributors

- Institute of Pathology, University Hospital
 - S. Macher-Göppinger
- Tissue Bank of the NCT Heidelberg
 - E. Herpel
 - B. Schreiber
 - B. Walther
- TIGA Center Heidelberg
 - N. Grabe